



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2014/2015

Helena Maria Oliveira Assunção  
Uso de corticóides na sépsis  
grave e choque séptico

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Helena Maria Oliveira Assunção  
Uso de corticóides na sépsis grave  
e choque séptico  
Use of corticosteroids in severe sepsis  
and septic shock

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Doenças Infecciosas**

**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Dr<sup>a</sup> Alcina Ferreira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**

**Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**

março, 2015

FMUP

Eu, Helena Maria Oliveira Assunção, abaixo assinado, nº mecanográfico 200807634, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23 / 03 / 2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Helena Maria Oliveira Assunção

**Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO**

NOME

Helena Maria Oliveira Anunciação

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13500745	helenaanunciao-90@hctmail.com	910879184
----------	-------------------------------	-----------

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200807634	23/03/2015
-----------	------------

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Doenças Infecciosas

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Uso de cateteres na sépsis grave e choque séptico

ORIENTADOR

Dra. Alcina Maria de Azevedo Ferreira

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta ~~DiSSERTAÇÃO~~/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação: Helena Maria Oliveira Anunciação

## **Lista de abreviaturas e siglas**

UCIs – Unidades de Cuidados Intensivos

SSC – *Sepsis Surviving Campaign*

PIRO – *Predisposition-Infection-Response-Organ-dysfunction*

CIRCI – *critical illness-related corticosteroid insufficiency*

CORTICUS - *corticosteroid therapy of septic shock*

SAPS – *simplified acute physiology score*

APACHE II - *acute physiology and chronic health evaluation II*

SIRS –*systemic inflammatory response syndrome*

ECRs – ensaios clínicos randomizados

ACTH – hormona adrenocorticotrófica

PaCO<sub>2</sub> – pressão arterial de dióxido de carbono

## **Resumo**

Introdução: Sépsis é uma resposta clínica a uma infecção. Dado o seu impacto em termos de morbi-mortalidade e custos, têm sido realizados ensaios clínicos testando várias abordagens nestes doentes, sendo os corticóides um exemplo clássico.

Objectivo: o objetivo deste artigo de revisão é sumariar a evidência científica atual subjacente ao uso de corticóides na sépsis grave e choque séptico e apresentar as recomendações atualmente aceites.

Métodos: A pesquisa de artigos foi realizada na base de dados *Pubmed* e foram selecionados artigos relevantes dos últimos anos.

Resultados: A evidência sugere de forma consistente que a corticoterapia diminui o tempo até à reversão do choque. Permanece por clarificar se esta diminuição se traduz num benefício em termos de mortalidade. Os dois estudos de maior interesse realizados neste âmbito têm resultados controversos que podem ser explicados por diferenças metodológicas. Várias metanálises foram realizadas recentemente, não conseguindo chegar a um consenso, em parte devido aos diferentes critérios de inclusão.

Conclusão: A realização de novos ensaios clínicos e metanálises com uma maior uniformização dos critérios usados poderá ser uma solução para este debate.

**Palavras-chave:** corticosteroids, sepsis, septic shock

## **Abstract**

Introduction: Sepsis is a clinical response to infection. Due to its major impact in morbidity, mortality and costs, several randomized clinical trials testing several approaches in sepsis have been performed. One classical example is the use of corticosteroids.

Objective: The aim of this review is to summarize the scientific evidence underlying the use of corticotherapy in severe sepsis and septic shock and to provide the most up-to-date and consensual guidelines.

Methods: The article research was performed in the *Pubmed* database and relevant articles from the last years were selected.

Results: Evidence consistently suggests that the use of corticosteroids shortens the time until reversal of shock, but it remains unclarified if this is translated into an advantage in terms of mortality. Two of the most relevant trials on this subject have controverse results that can be explained by methodological differences. Several metanalysis have been recently performed, failing the attempt to reach consensus on this topic, partially due to the different inclusion criteria.

Conclusion: New randomized clinical trials and metanalysis with more homogeneous criteria can be a solution to this debate.

**Key-words:** corticosteroids, sepsis, septic shock

## Introdução

Classicamente, a sépsis é definida como uma resposta clínica a uma infecção. Esta envolve uma fisiopatologia complexa em que participam tanto a ação patogénica do microorganismo como uma resposta inflamatória sistémica amplificada e desregulada. Esta resposta é o principal mecanismo subjacente à sépsis, sendo responsável pelo desencadear de diversas alterações patológicas capazes de culminar em choque distributivo, que pode levar à morte, se não for prontamente revertido.

A importância da investigação no âmbito da sépsis prende-se com o impacto desta situação em termos de saúde pública, comparável ao do acidente vascular cerebral e do enfarte agudo do miocárdio (1). Estima-se que a sua incidência na população geral se situe entre os 5-15 casos/1000 habitantes (2), sendo mais incidente em ambiente hospitalar, nomeadamente nas UCIs, onde continua a ser um dos principais motivos de admissão (3).

Apesar da evolução verificada na compreensão da patofisiologia e tratamento da sépsis e da diminuição da sua mortalidade nos últimos anos nos EUA (de 39% para 27% entre 2000 e 2007) (4), a sua incidência é cada vez maior e continua associada a uma alta taxa de mortalidade, bem como a elevados custos hospitalares (1). No nosso país, a taxa de mortalidade por sépsis grave nas UCIs foi de aproximadamente 33% em 2010 (3), atingindo, na sua forma mais grave, choque séptico, a mortalidade de 51% (3).

Dado este impacto marcante, esforços têm sido feitos nos últimos anos para conseguir mudar este panorama. Estes incluíram a reunião de grupos internacionais para o estabelecimento de definições uniformizadas e a realização de ensaios clínicos randomizados de grande porte testando várias abordagens de monitorização e terapêutica. Destas, os corticóides surgem como um debate clássico, com uma plétora de conclusões aparentemente contraditórias, mas às quais há algumas críticas dignas de destaque.

O presente artigo de revisão bibliográfica tem como objetivo sumariar a evidência científica atual subjacente ao uso de corticóides na sépsis grave e choque séptico, salientando os resultados dos estudos mais importantes nesta área. Apresenta, ainda, as recomendações actuais da *Sepsis Surviving Campaign*, as quais, apesar de não serem completamente aceites, se constituem como guias para a melhor atuação à luz da evidência atual.



## **Materiais e métodos**

Os recursos utilizados incluíram artigos científicos disponíveis na base de dados *PubMed*. Na pesquisa inicial foram empregues as palavras-chave “*sepsis*”, “*septic shock*”, “*corticosteroids*”. Foram incluídos artigos disponíveis em português e inglês, num total de 40, e excluídos artigos de apresentação de casos, sobre sépsis de etiologia específica ou com baixo nível de evidência. A pesquisa integrou também a consulta do livro *Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> edition* e uma circular normativa da Direção Geral de Saúde relativamente à implementação da *Via Verde da Sépsis*.

## **Sépsis: conceitos e enquadramento teórico**

A sépsis continua a ser um dos motivos de admissão nas UCIs mais frequente, com grande impacto em termos de custos hospitalares e de morbi-mortalidade. Apesar de se ter constatado uma diminuição do impacto vital desta condição, estima-se que a sua incidência continuará a aumentar, pelo menos 1,5% por ano (5). Isto decorre do envelhecimento da população, dos avanços médicos que permitem uma maior sobrevida em doentes críticos e imunodeprimidos e do maior recurso a técnicas invasivas. Estes motivos justificam que esteja a aumentar a proporção de casos mais graves de sépsis, sendo maior o número de doentes com sépsis grave e choque séptico. Assim, apesar de se constatar que a taxa de mortalidade desta condição está a diminuir em termos percentuais, em termos absolutos isto não se verifica (5).

Daí que esta situação seja alvo de intensa investigação, não apenas relativamente ao uso de corticóides, mas também à opção por muitas outras abordagens terapêuticas e de monitorização. Estas devem ser cuidadosamente seleccionadas e rapidamente instituídas, já que é reconhecido que o tempo até ao início de uma abordagem adequada afecta largamente o prognóstico, de modo semelhante ao que ocorre no politraumatismo, acidente vascular cerebral e enfarte agudo do miocárdio (6). A título de exemplo, foi provado num estudo de coorte retrospectivo de Kumar et al (7) que o tempo decorrido entre o estabelecimento da hipotensão no choque séptico e a administração de antibioterapia eficaz é um determinante crítico de sobrevivência. Com a instituição de antibioterapia adequada na primeira hora após o início da hipotensão (definida como pressão arterial média inferior a 65 mmHg ou pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou como um decréscimo de 40 mmHg relativamente ao valor de base), a sobrevivência à alta foi de 79,9%, tendo decaído uma média de 7,6% por cada hora adicional (7). Estes dados realçam um aspecto importante na abordagem da sépsis grave e choque séptico: a rapidez de decisão na instituição de um tratamento.

Dado este impacto, a sépsis mereceu um olhar mais atento por parte da comunidade médica e científica. Assim, embora a sépsis seja um dos síndromes reconhecidos há mais tempo na história da Medicina (8), apenas no ano de 1991 o *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine* se reuniram numa “Conferência de Consenso”. O objetivo desta foi estabelecer algumas definições para melhorar a capacidade de diagnosticar e tratar a sépsis, bem como uniformizar critérios usados na investigação científica (9), permitindo que a

comunidade médica tenha uma linguagem universal. Estes têm sido amplamente utilizados como base para critérios de inclusão em ensaios clínicos de numerosas intervenções terapêuticas testadas na sépsis, entre as quais se encontram os corticóides.

O primeiro conceito que surge é o de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), definido pela presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios (9):

- Temperatura superior a 38 °C ou inferior a 36 °C;
- Frequência cardíaca superior a 90 bpm;
- Frequência respiratória superior a 20 cpm ou PaCO<sub>2</sub> inferior a 32 mmHg;
- Leucocitose (mais de 12000/mm<sup>3</sup>) ou leucopenia (menos de 4000/mm<sup>3</sup>) ou uma proporção relativa superior a 10% de formas imaturas.

Uma vez que a SIRS pode ser provocada por infeção, trauma e processos inflamatórios e auto-imunes (10), a estes critérios tem que obrigatoriamente juntar-se um quinto para que a definição de sépsis possa ser estabelecida: SIRS de causa infecciosa comprovada ou suspeita. Obviamente que este conceito é sensível mas carece de alguma especificidade, já que a sépsis abrange um espectro de doenças que podem causar desde uma clínica quase indetectável até disfunção multiorgânica e choque (11). Dado este amplo espectro de gravidade, esta conferência optou por subdividir este termo em diferentes estadios. Quando o quadro de sépsis se associa a falência orgânica, anormalidades da perfusão ou hipotensão induzida pela sépsis (9), deve ser designada de sépsis grave. Choque séptico, atualmente considerado um estadio avançado de sépsis, define-se como sépsis grave associada a hipotensão refractária à fluidoterapia adequada, justificando a necessidade de terapia vasopressora (9).

Dez anos mais tarde, em 2001, houve uma nova reunião com o intuito de atualizar e debater a utilidade destes conceitos. Foi concluído que, apesar de tais definições serem úteis, não se acompanhavam de implicação prognóstica. Contudo, nenhuma alternativa consensual foi estabelecida (12). Nessa mesma conferência, introduziu-se o conceito de “*Predisposition-Infection-Response-Organ dysfunction*” (PIRO), um modelo hipotético de estadiamento da sépsis. O seu objetivo foi caracterizar melhor esta síndrome com base nos quatro aspetos que designam este modelo: fatores predisponentes e comorbilidades, natureza da infeção subjacente, resposta do hospedeiro e disfunção orgânica resultante (12).

Uma entidade adicional proposta, com relevância particular neste artigo, é a de “*critical illness-related corticosteroid insufficiency*” (CIRCI) (13). Sabe-se que qualquer doença crítica é capaz de diminuir a síntese adrenal de cortisol ou a sua ação (14) ou, pelo menos, esta ser insuficiente para lidar com o *stress* adicional imposto. Aliás, baixos níveis de cortisol foram demonstrados não só na sépsis, como também noutros estados de activação inflamatória sistémica, como pancreatite e queimaduras severas (15). Esta baixa produção decorre do facto de as glândulas supra-renais não armazenarem cortisol, não podendo libertá-lo prontamente em situações agudas, mas apenas após estimulação pela ACTH e sua síntese *de novo* (15).

O diagnóstico de CIRCI em doentes críticos é baseado em 2 métodos: medições aleatórias do cortisol sérico ou alteração nos níveis de cortisol após administração de ACTH sintética (15).

Diversos estudos fundamentaram o uso de testes com ACTH para dividir os doentes naqueles capazes de sintetizar cortisol (respondedores) e incapazes de o fazer (não respondedores), de modo a estratificá-los em doentes com menor ou maior probabilidade de necessitarem de suporte com corticoterapia, respetivamente. Esta divisão foi utilizada em numerosos estudos nos quais se testou o uso de corticóides nesta população, como o estudo de Annane *et al.*, em 2002 (16) e de Bollaert *et al.*, em 1998 (17) e se constatou que, usando o mesmo esquema, se obtinham resultados diferentes para ambos os estratos, em termos dos *outcomes* propostos. No entanto, estes testes já não são recomendados, uma vez que alguns estudos retrospectivos não encontraram diferença na mortalidade consoante tivesse sido feito ou não o diagnóstico de CIRCI (15). Além disso, estes testes medem a concentração total do cortisol sérico em vez da sua fração livre (13), apresentam uma grande variabilidade nos resultados entre os vários *kits* comerciais (18) e têm uma difícil interpretação já que os níveis séricos de cortisol podem não ser indicativos da sua actividade biológica, dada a resistência a esta hormona associada à inflamação grave (19). Em decorrência destes resultados, atualmente advoga-se que o diagnóstico de CIRCI não altera as indicações para o tratamento com corticóides no choque séptico (6).

## **Corticoterapia na sépsis grave e choque séptico**

Em 2004, especialistas de vários países reuniram-se para analisar o conhecimento existente sobre a abordagem e tratamento de sépsis, devido às elevadas taxas de mortalidade e custos hospitalares associados, e criaram as primeiras orientações internacionais para este efeito (20). Quatro anos mais tarde, o mesmo grupo juntou-se para rever as suas indicações e atualizá-las com o objetivo de reduzir a mortalidade em 25%, em 5 anos (19). Assim, apesar de alguns aspetos terem uma evidência relativamente fraca, estas recomendações baseadas na evidência da SSC de 2008 (6) são responsáveis pela melhoria dos resultados alcançados neste grupo importante de doentes críticos.

Apenas um breve parêntesis para afirmar que, em Portugal, tendo como base as recomendações internacionais, foi criado um protocolo de emergência para adultos, *Via Verde da Sépsis*, em ação desde 2009, no sentido de diminuir a mortalidade e reduzir os custos (5). A criação deste protocolo nacional foi fundamental já que o único estudo multicêntrico português realizado demonstrou que existe uma grande margem para otimizar a resposta que os serviços de urgência nacionais dão nos casos de sépsis grave e choque séptico, nomeadamente no que se refere à realização e adequação temporal das medições de lactato sérico e da administração de antibioterapia (21).

A sépsis representa a etapa final de uma série dinâmica de fenómenos nos quais participam tanto factores do hospedeiro como dos agentes causais, sob influência de factores genéticos (11). A presença de microorganismos pode, através do reconhecimento de determinadas sequências conservadas, resultar na ativação da imunidade inata e cascata inflamatória. Estas fornecem ao indivíduo a capacidade de detetar os agentes patogénicos e de montar uma resposta para os erradicar, mas podem, em simultâneo, ser responsáveis por importantes manifestações clínicas da sépsis, como choque, coagulopatia e disfunção orgânica, por vezes com maior preponderância que o efeito direto dos microorganismos invasores (22).

Apesar de a teoria da resposta inflamatória sistémica exagerada ser geralmente aceite, quando são utilizadas terapêuticas anti-inflamatórias no tratamento da sépsis, o sucesso alcançado é inferior ao esperado. A natureza intrincada deste processo e a interação que os inúmeros mediadores, citocinas e recetores têm entre si pode ser a explicação desta ocorrência (23).

Hotchkiss e Karl descrevem uma resposta imunológica bifásica no choque séptico, caracterizada por um padrão pró-inflamatório na fase precoce, ao qual se sucede um estado anti-inflamatório e de imunodepressão (24). Isto realça a questão do equilíbrio anti- e pró-inflamatório, e a necessidade de atuar no momento correto para não causar rutura deste equilíbrio, a par das medidas de erradicação dos microorganismos e terapêuticas de suporte. Adicionalmente, o choque séptico é fisiologicamente complexo, representando um desequilíbrio hemodinâmico com vasodilatação patológica e resposta cardíaca insuficiente para manter uma pressão arterial adequada que garanta a perfusão dos tecidos e órgãos (23). Assim sendo, os corticóides são fármacos atrativos no tratamento do choque séptico, já que reúnem propriedades anti-inflamatórias mas também sensibilizadoras dos vasos à ação pressora das catecolaminas (25). Dada a insuficiência supra-renal relativa comumente associada a estes estados críticos, a sua suplementação pode ser teoricamente benéfica na substituição dos níveis diminuídos desta hormona de resposta ao stress (13). Estes mecanismos teóricos levantam a hipótese de que os corticóides poderiam ser uma ferramenta valiosa na abordagem dos doentes com sépsis grave e choque séptico.

O uso de corticóides em doentes com infeções, sépsis ou choque séptico tem sido controverso durante décadas, sendo que uma revisão sistematizada de todos os ensaios clínicos abrange mais de 60 anos de investigação (24). Esta iniciou-se com a demonstração de resultados favoráveis de alguns ensaios com baixo poder estatístico, tendo-se generalizado o uso de elevadas doses de corticóides (excedendo os 300 mg de hidrocortisona ou uma dose equivalente por 24 horas) nas décadas de 60-70 (15).

A esta euforia inicial seguiram-se vários estudos realizados, nas décadas de 80-90, utilizando corticóides em doentes com sépsis grave e choque séptico, nos quais foi constatada uma ausência de benefício em termos de sobrevida (27-31) e um potencial risco de superinfeções (27). Salientam-se os resultados do estudo de Sprung *et al.*, de 1984 (27), que reuniu 59 doentes com instalação de choque séptico em menos de 24 horas, dividindo-os em grupos tratados com metilprednisolona, dexametasona ou placebo. Este estudo concluiu que apesar de a reversão do choque ter sido mais evidente em ambos os grupos que receberam corticoterapia, a mortalidade não foi significativamente diferente (27). Esta conclusão foi reforçada no estudo de Bone *et al.*, em 1987 (28).

Várias críticas foram feitas a estes estudos. Uma apontava o facto de terem usado doses elevadas, o que poderia ter contribuído para um aumento da incidência de

infecções secundárias devido ao estado de imunossupressão induzido pelos corticóides (15). Na sequência desta hipótese, vários ECRs de pequeno porte, usando doses mais baixas de corticóides, demonstraram ser capazes de reverter o choque e, ainda, aumentar a sobrevida, como os de Bollaert *et al.* e Briegl *et al.* (17, 32).

Apesar do seu pequeno poder estatístico, estes estudos foram um novo ponto de viragem. Subsequentemente, ECR multicêntricos de grande porte foram planeados para confirmar esta evidência. Destes, dois estudos constituem a base da maior parte da evidência atual relativa ao efeito dos corticóides, quer na reversão do choque séptico, quer na diminuição da mortalidade (33).

O estudo French, de Annane *et al.*, em 2002, englobando 300 doentes com choque séptico precoce (duração inferior a 8 horas), comparou o uso de hidrocortisona por via intravenosa (50 mg a cada 6 horas) combinada com fludrocortisona oral (50 µg/dia) com placebo durante 7 dias (16). Em ambos os grupos os investigadores classificaram os doentes de acordo com a sua resposta ao teste de estimulação pelo ACTH (medição dos níveis de cortisol sérico imediatamente antes, à meia e uma hora após a administração de 250 µg de um análogo do ACTH) em respondedores ou não respondedores, conforme houvesse um incremento nos níveis de cortisol acima ou abaixo de 9 µg/dL, respetivamente (16). Apesar de a mortalidade não ter sido significativamente melhorada na população geral tratada com corticóides, na subpopulação de doentes não respondedores tratados com corticóides verificou-se, aos 28 dias, uma redução estatisticamente significativa da mortalidade (63% no grupo placebo vs 53% no grupo tratado,  $p = 0,04$ ) e um aumento do número de doentes nos quais a terapia vasopressora foi suspensa (40% no grupo placebo vs 57% no grupo tratado,  $p = 0,001$ ) (16). Na sequência deste estudo recomendou-se o uso de corticóides no tratamento do choque séptico precoce na SSC de 2004 (20).

Um estudo multicêntrico ainda mais abrangente realizado em 2008 – o estudo CORTICUS, de Sprung *et al.* (34), não conseguiu confirmar esta descoberta. Este estudo não demonstrou qualquer melhoria na sobrevida após tratamento com hidrocortisona em doentes com choque séptico, independentemente da resposta ao teste de estimulação com ACTH (33). Relativamente ao desenho do estudo, foram randomizados 499 doentes com choque séptico com 72 horas de duração, sendo que num dos grupos foi administrada hidrocortisona (50 mg a cada 6 horas) e no outro placebo, durante 5 dias, com descontinuação gradual entre os dias 5-11. Realizaram a mesma subdivisão consoante a resposta ao teste do ACTH. Porém, não houve

diferenças na resposta aos corticóides nos 2 grupos, não tendo sido demonstrado em nenhum deles uma diferença estatisticamente significativa em termos de mortalidade aos 28 dias (39,2% no braço tratado vs 36,1% no braço placebo,  $p = 0,69$ , para o grupo dos não respondedores; 28,8% no braço tratado vs 28,7 no braço placebo,  $p = 1,0$ , para o grupo dos respondedores) (34).

Estes estudos são dotados de um bom desenho de estudo e de um bom poder estatístico. Contudo, há várias diferenças dignas de comentário e que podem ser justificativas dos resultados divergentes. Entre elas destaca-se a janela de participação no estudo (choque séptico estabelecido até às 8 horas vs após 72 horas no estudo de Annane *et al.* e no CORTICUS, respetivamente). Conjeturou-se que no caso do estudo CORTICUS o maior atraso na administração de corticoterapia relativamente ao início da doença pode ter negado qualquer potencial benefício dos corticóides (26). Adicionalmente, a população de doentes que participaram no estudo French era, de acordo com o *score* de prognóstico SAPS, mais grave que a população do estudo CORTICUS. Isto pode justificar parte das diferenças encontradas, já que em doentes mais críticos pode ser mais facilmente demonstrado um eventual efeito favorável da corticoterapia (15). Acresce ainda a distribuição das diferentes fontes de infeção nos indivíduos participantes em ambos os estudos. Enquanto que no estudo French a pneumonia foi a fonte maioritária de sépsis, no estudo CORTICUS foram as infeções abdominais/peritoneais (16, 34). Como diferentes infeções revelam padrões diferentes de apresentação e evolução, é difícil predizer o melhor tratamento para cada situação, motivo pelo qual não só os corticóides, mas também muitas outras intervenções anti-inflamatórias testadas nos doentes sépticos (proteína C activada recombinante, anti-trombina, anti-TNF e imunoglobulina policlonal) tiveram resultados desapontantes relativamente ao esperado com base nos estudos clínicos iniciais (15). Um vez reconhecido que há diferenças no efeito benéfico dos corticoides consoante o local de infeção (15), releva-se a necessidade de estudos que comparem doentes com sépsis com o mesmo ponto de partida, a fim de garantir uma maior validade externa. Por fim, no estudo CORTICUS a terapêutica anti-microbiana adequada foi mais prevalente no grupo placebo do que no grupo controlo, o que diminui a comparabilidade dos dois grupos (15).

Estes achados contraditórios geraram dúvidas sobre se seria adequado administrar corticóides em todos os doentes com choque séptico. Novos estudos continuaram a ser feitos, sendo com base nos seus resultados, juntamente com os resultados dos dois



estudos multicêntricos acima discutidos, que se publicaram nos últimos anos algumas meta-análises (35-38) para tentar esclarecer esta questão. Todavia, apesar de apresentarem maior poder estatístico, estas meta-análises revelaram novamente conclusões contraditórias.

Os diferentes critérios de inclusão usados e os diferentes estudos incluídos nas meta-análises podem explicar este facto (33). Charles L. e Sprung MD. referem, inclusivé, que resultados conflituosos entre meta-análises na literatura sobre cuidados intensivos não são incomuns, sugerindo como explicação possível a ocorrência de viéses de selecção, com uma tendência para a não publicação de estudos com resultados negativos. Por exemplo, relativamente ao resultado favorável de diminuição de mortalidade em doentes tratados com corticóides (35-38), este incluiu um número desproporcionalmente mais alto de pequenos estudos publicados demonstrando efeitos benéficos dos corticóides (38).

Um estudo retrospectivo mais recente, de Funk et *al.*, de 2014, não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade aos 30 dias entre o grupo tratado com baixa dose de corticóides e o grupo placebo (34,4% vs 35,5%, respetivamente,  $p = 0,77$ ) (39). Contudo, a análise por subgrupos demonstra que o quartil de doentes com score APACHE II mais elevado tem uma diminuição da mortalidade aos 30 dias estatisticamente significativa quando são administrados corticóides (50,6% vs 55,8%,  $p = 0,02$ ) (39). Isto vem confirmar os resultados do estudos French e CORTICUS. Demonstra que os doentes com um *score* de APACHE II menor têm uma tendência ao aumento da mortalidade intra-hospitalar (43,4% vs 42,1%,  $p = 0,42$ ), apesar de este resultado não ser estatisticamente significativo (39). Isto levanta a questão de que os corticóides poderão, não só não ter efeito benéfico, mas ter, inclusivé, um efeito deletério na abordagem dos doentes menos graves (40).

No que se refere apenas ao *outcome* reversão do choque séptico, mesmo valorizando as diferentes definições usadas para a reversão do choque nos principais ECRs realizados sobre tema, todos eles (16, 17, 32, 34) apresentaram uma melhoria estatisticamente significativa após administração de corticoterapia de baixa dose. No caso concreto do estudo CORTICUS, apesar de o acréscimo na proporção de doentes que teve reversão do choque não ser estatisticamente significativo, o tempo até à reversão do mesmo foi menor no grupo tratamento (34). Tendo em consideração estes resultados, uma questão legítima e que atualmente permanece

sem resposta é: se os corticóides de facto melhoram a reversão do choque séptico, por que é que isso não é traduzido numa sobrevida aumentada? (33). É ainda curioso constatar que o efeito de reversão de choque pelos corticóides não é dependente da gravidade do choque (37), ao contrário do que se verifica na mortalidade.

Outra justificação para o potencial uso ou abandono de qualquer terapêutica é a existência de alternativas com igual ou superior eficácia e com menos efeitos laterais.

Recorrendo novamente à fisiologia, sabe-se que os corticóides operam pelo aumento do tónus vasomotor através das suas interações com os recetores adrenérgicos (25), atuando de modo semelhante a vasopressores. Porém, as suas ações não são idênticas às dos vasopressores frequentemente usados para o choque séptico, já que os corticóides são adicionalmente potentes agentes anti-inflamatórios e têm reconhecidos efeitos adversos. De entre os efeitos adversos esperados, foram observados nestes ensaios hipernatrémia (32, 34), hiperglicemia (34), superinfecções (34) e aumento do número de episódios de choque séptico *de novo* (34). No estudo French não se observou diferença estatisticamente significativa atribuível aos corticóides em nenhum destes efeitos adversos (16).

Por outro lado, também as catecolaminas não são desprovidas de efeitos laterais, muitos deles agravando fenómenos que ocorrem no choque séptico, como hipoperfusão e isquemia (41), interferência com o sistema imune e estimulação do crescimento bacteriano (42). Contudo, estes efeitos não se aproximam dos efeitos mais comuns dos corticóides. Daí que o uso de vasopressores convencionais constitua a abordagem de primeira linha no tratamento da sépsis grave refractária à fluidoterapia e choque séptico, sendo o papel dos corticóides alternativo, conforme recomendado nas guidelines da SSC (6).

Relativamente à questão do esquema de administração, apesar de no estudo French ter sido usado um protocolo sem descontinuação gradual, há atualmente um consenso geral de que os corticóides devem ser descontinuados gradualmente a partir do momento em que o doente não esteja dependente de vasopressores (6, 36), quando o seu ciclo de uso é de duração igual ou superior a 5 dias.

## Resultados

Inúmeros estudos foram realizados neste âmbito e muitas questões já se encontram parcialmente respondidas, mas muitas permanecem por esclarecer neste debate. Ressalva-se que, no *background* atual de evidência conflituosa de estudos e metanálises, é considerada uma prática razoável o seguimento das recomendações da SSC (6). Estas, baseando-se primariamente no estudo de Annane et *al.*, de 2002 (16), um ECR multicêntrico no qual os corticóides deram provas de benefício em termos de sobrevida, recomendam o uso de hidrocortisona em doentes com choque séptico refratário a vasopressores apesar da fluidoterapia (recomendação nível 2C) (6). Nestas condições, a hidrocortisona deve ser preferida, se estiver disponível, em doses não superiores a 200 mg/dia (recomendação 2C) (6). Poder-se-á adicionar fludrocortisona à hidrocortisona, se necessário (6). Relativamente aos doentes com sépsis grave mas sem critérios de choque ou doentes com choque séptico estabilizado com fluidoterapia e vasopressores, estes não devem receber corticóides (recomendação nível 1D) (6). Relativamente ao diagnóstico de CIRCI, não tem impacto na decisão de instituição destes fármacos (recomendação nível 2B) (6).

## **Conclusão**

Elementos básicos da patofisiologia da sépsis e choque séptico, como hipovolémia, vasodilatação e disfunção microcirculatória, e ainda a compreensão de que a sépsis engloba também uma resposta exagerada do hospedeiro à infecção, constituem a base para a qual os corticóides foram propostos como intervenção. Contudo, apesar de 60 anos de intensa investigação, a questão da administração de corticóides no choque séptico continua a ser muito discutível. A dificuldade em prever como é que a complexa dinâmica da resposta inflamatória é modulada parece ser um dos factores contribuintes para tal incerteza, estando ainda os efeitos dos corticóides relacionados quer com a dose, quer com a gravidade do quadro clínico.

A evidência sugere de forma consistente que, de facto, os corticóides revertem o choque mais rápido, mas permanece por esclarecer se há ou não um benefício em termos de mortalidade. A solução-chave para resolver esta controvérsia vai requerer evidência mais forte, com estudos mais homogéneos e meta-análises de estudos com critérios de seleção similares. Deverá ainda ser contemplada uma melhor estratificação dos doentes, já que a sépsis inclui uma ampla variedade de infeções, com diferentes agentes e fontes, o que pode colocar problemas em termos de reprodutibilidade.

## **Bibliografia**

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303- 10.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303- 10.
3. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care.* 2010;14(3):R83.
4. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest.* 2011;140(5):1223-31
5. Circular normativa da DGS nº 01/DQS/DQCO a 06/01/2010 – Criação e implementação da Via Verde da Sepsis
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.
7. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96
8. Chawla S, DeMuro JP. Current controversies in the support of sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20(6):681-4.
9. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6): 864-74.
10. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology and diagnosis. *BMJ.* 2007;335(7625):879-83.
11. Vincent JL. Sepsis definitions. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(3): 135.

12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
13. Marik PE. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency. *Chest.* 2009;135:181-193.
14. Boonen E, Van den Berghe G. Cortisol metabolism in critical illness: implications for clinical care. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(3):185-92.
15. Japiassú AM, Salluh JI, Bozza PT, Bozza FA, Castro-Faria-Neto HC. Revisiting steroid treatment for septic shock: molecular actions and clinical effects – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(4):531-48.
16. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288(7): 862-71.
17. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1988;26(4):645–650.
18. Briegel J, Sprung CL, Annane D, Singer M, Keh D, Moreno R, et al. Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2009; 35:2151-2156.
19. Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, Sanchez CI, Po C, Su C, et al. The proinflammatory cytokine, interleukin-1alpha, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology.* 1999;140(9):4359-66.
20. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858-73.
21. Póvoa PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC, Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med.* 2009;37(2):410-6.
22. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van de Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008;83:536-545.

23. Munford, RS. Severe sepsis and septic shock. *In*: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL et Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th edition. McGraw-Hill. 2011; 2223-2232.
24. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138-150.
25. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzaki S, Inagaki O, et al: Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med*. 1995;21(3):204-10.
26. Sherwin RL, Garcia AJ, Bilkovski R. Do low-dose corticosteroids improve mortality or shock reversal in patients with septic shock? A systematic review and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med*. 2012;43(1)7-12.
27. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med*. 1984;311(18):1137-43.
28. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987;317(11):653-658.
29. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med*. 1987;317(11):659-65.
30. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* . 1995;23(7):1294-303.
31. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1995;23(8):1430-39.
32. Briegel J, Frost H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med*. 1999;27(4):723-32.
33. Sprung CL, Brezis M, Goodman S, Weiss YG. Corticosteroid therapy for patients in septic shock: some progress in a difficult decision. *Crit Care Med*. 2011;39(3)571-4.

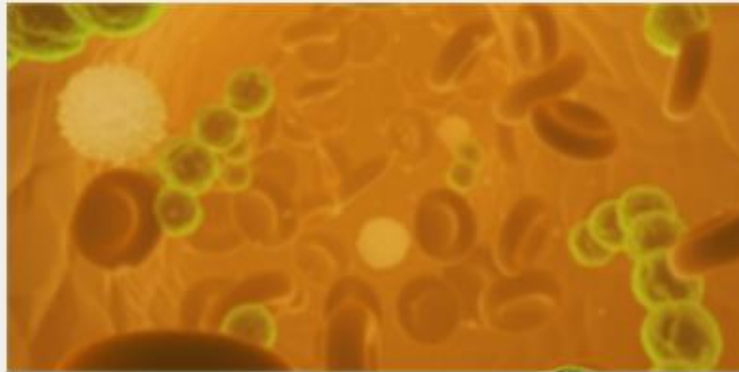
34. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-24.
35. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arit W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1937-49.
36. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegl J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults – a systematic review. *JAMA*. 2009;301(22):2362-75.
37. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):93-101
38. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(4):308-18
39. Funk D, Doucette S, Pisipati A, Dodek P, Marshall JC, Kumar A, et al. Low-dose corticosteroid treatment in septic shock: a propensity-matching study. *Crit Care Med*. 2014;42(11):2333-41.
40. Allen KS, Kinasewitz GT. The pendulum of corticosteroids in sepsis swings again? *Crit Care Med*. 2014;42(11):2442-3.
41. Singer M. Catecholamines treatment for shock – equally good or bad? *Lancet*. 2007;370(9588):636-37.
42. Oberbeck R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness. *Curr Med Chem*. 2006; 13(17):1979-89.



## **Agradecimentos**

À Dr<sup>a</sup> Alcina Ferreira, orientadora desta monografia, agradeço o apoio concedido, a paciente orientação, partilha do saber e as valiosas contribuições e sugestões para o trabalho.

À minha família e amigos, com os quais percorri um longo caminho de aprendizagem, agradeço pela disponibilidade incondicional, apoio e carinho que me dão.



SOBRE A SPDIMC

NOTÍCIAS

BOLSAS

REVISTA (RPDI)

Órgãos Directivos

Comissão de Honra

Regulamento

**Normas de Publicação**

CONTACTOS

DONATIVOS

LINKS DE INTERESSE

## Normas de Publicação

A *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI)* aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profiláticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.

Os artigos submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.

Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.

Os artigos, escritos em português ou em inglês, devem ser dirigidos ao Editor e enviados, obrigatoriamente, em suporte informático, para o endereço de correio electrónico da RPDI ([spdmc@gmail.com](mailto:spdmc@gmail.com)), sempre acompanhados da [checklist](#) devidamente preenchida e dos documentos anexos exigidos que, depois de assinados, podem ser enviados em formato digital, por correio ou Fax.

O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações

nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor proceder à sua digitalização em resolução suficiente para permitir a publicação.

## **MODIFICAÇÕES E REVISÕES**

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.

As provas tipográficas serão enviadas ao autor responsável pelo envio da correspondência, contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.

No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita aos autores, que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis.

O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

## **ARTIGOS ORIGINAIS**

Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, figuras, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

## **PÁGINA DO TÍTULO**

1. Título: Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
2. Autores: A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como autores todos aqueles que tiveram um envolvimento directo na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios: Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência: Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

## **TEXTO**

Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

## **BIBLIOGRAFIA**

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço electrónico:

[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

## **LEGENDAS**

Devem ser escritas a dois espaços e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

## **FIGURAS E FOTOGRAFIAS**

As figuras devem ser numeradas sequencialmente, com numeração árabe correspondente à da respectiva legenda, por ordem de introdução no texto. Todas as fotografias deverão ser digitalizadas em alta resolução e numeradas como as figuras.

## **QUADROS E GRÁFICOS**

Devem ser escritos a dois espaços em folhas separadas e numerados com numeração romana segundo a sequência da citação no texto. O título surge na parte superior e na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

## artigo de revisão



Saraiva da Cunha (saraiva@huc.min-saude.pt) [Adicionar aos contactos](#) 13-02-2015 |▶  
Para: helenassuncao\_90@hotmail.com ✉

Cara Helena

Os artigos de revisão não têm uma formatação predefinida. Depende do tema e do objectivo da revisão. Deve habitualmente contemplar uma introdução ao tema, os objectivos da revisão, a metodologia utilizada, a revisão propriamente dita e uma conclusão. Um resumo em Português e Inglês e a lista de referências bibliográficas por ordem de introdução no texto são também necessárias.

A Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas não aceita artigos de revisão com mais de +/- 20 páginas A4 a dois espaços por uma questão de economia de espaço.

Cumprimentos

O Editor



Prof. Doutor Saraiva da Cunha

Director do Serviço de Doenças Infecciosas

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Praceta Prof. Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Telef: 239400402

Fax: 239402007

## RE: artigo de revisão



Saraiva da Cunha (saraiva@huc.min-saude.pt) [Adicionar aos contactos](#) 11-03-2015 |▶  
Para: 'Helena Assunção' ✉

Espaçamento 1,5 também se aplica (embora a preferência vá para o duplo espaçamento)

As páginas já incluem bibliografia.

Saraiva da Cunha

## Apêndice

### Projecto Opção

↑ ↓ ×



Helena Assunção 12-02-2015

Para: spdimc@gmail.com ✉

Bom dia,

Sou uma aluna da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e estou a fazer uma tese de mestrado acerca do uso de corticóides na sépsis grave e choque séptico. O meu artigo de revisão tem que obedecer a normas de publicação de uma revista, mas no vosso site só encontro as normas de artigos originais. Será que me poderiam esclarecer onde posso encontrar as normas de publicação de um artigo de revisão na vossa revista, como por exemplo o número máximo de palavras, etc.

Atenciosamente,

Helena Assunção

### RE: artigo de revisão

↑ ↓ ×



Helena Assunção 10-03-2015

Para: Saraiva da Cunha ✉

Bom dia,

Agradeço a resposta ao meu e-mail anterior. Gostaria, no entanto, de colocar uma dúvida adicional. Quando se refere ao espaçamento de 2, é mesmo o espaçamento duplo ou 1,5? Quando refere o limite de +/- 20 páginas, a bibliografia pode ser excluída deste limite?

Atenciosamente,

Helena Assunção